

(54) LIQUID CRYSTAL COMPOUND

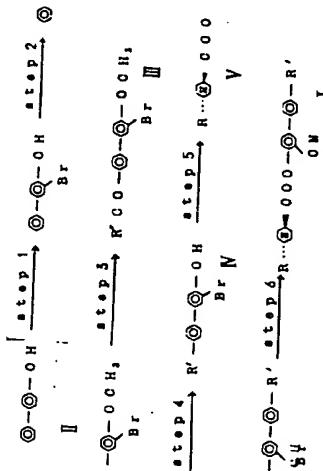
(11) 57-116039 (A) (43) 19.7.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 56-2934 (22) 12.1.1981
 (71) SUWA SEIKOSHA K.K. (72) MOTOYUKI TOKI(2)
 (51) Int. Cl. C07C121/75//C09K3/34, G02F1/13, G09F9/00

NEW MATERIAL: An ester of formula I (R and R' are 2~10C straight chain alkyl).

EXAMPLE: p-(p'-Hexylphenyl)-O-cyanophenyl trans-4-hexylcyclohexylcarbonate.

USE: A liquid crystal compound, capable of reducing the steepness γ (a ratio between the saturation voltage and the threshold voltage) on mixing with a liquid crystal composition exhibiting the positive dielectric anisotropy due to the negative dielectric anisotropy thereof, having a high clear point and exhibiting a relatively wide liquid crystal temperature range.

PROCESS: A 3-bromo-4-methoxy-4'-alkylcarbonylbiphenyl of formula III (R'' is a straight chain alkyl having one less carbon atom than R') obtained from a compound of formula II as a starting substance is reduced to give a compound of formula IV, which is then esterified to afford a compound of formula V. The resultant compound of formula V is then reacted with cuprous cyanide to give the compound of formula I.



(54) NEW NITROSOUREA DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

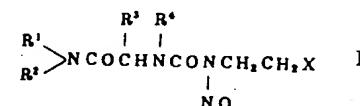
(11) 57-116043 (A) (43) 19.7.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 56-2135 (22) 12.1.1981
 (71) TETSUO SUAMI (72) TETSUO SUAMI
 (51) Int. Cl. C07C135/00, C07H13/06//A61K31/17, A61K31/70

NEW MATERIAL: A nitrosourea derivative expressed by formula I (R¹, R² and R⁴ are H, alkyl, aryl, heterocyclic ring, etc.; R³ is a residue after the removal of the glycine part of an amino acid; X is Cl, F or Br).

EXAMPLE: N-[N'-(2-Chloroethyl)-N'-nitrosocarbamoyl] glycaminide.

USE: An antileukemic agent.

PROCESS: A compound expressed by formula II is reacted with a p-nitrophenyl N-(2-haloethyl)-N-nitrosocarbamate at 0~50°C to give the compound expressed by formula I.



(54) DITHIOCARBAMATE, ITS PREPARATION AND INJURIOUS ORGANISM EXTERMINATOR AGENT CONSISTING OF SAID DITHIOCARBAMATE

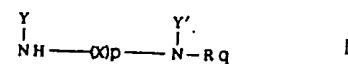
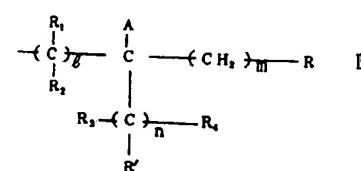
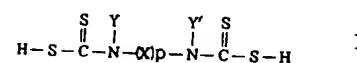
(11) 57-116045 (A) (43) 19.7.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 56-2718 (22) 13.1.1981
 (71) TOUKIYOU YUUKI KAGAKU KOGYO K.K. (72) MASUO KUCHIKATA(2)
 (51) Int. Cl. C07C155/04, A01N47/14

NEW MATERIAL: A compound of formula I (X is aliphatic chain; p is 1 or 0; either one of Y and Y' is a group of formula II [R₁ and R₂ are H, alkoxy, phenyl, -COOR₆ (R₆ is metallic atom, ammonium, etc.), etc.; R₃ and R₄ are H, OH, alkyl, etc.; A is H, etc. which may be linked to either one of R₃ and R₄; l, m and n are 0 or 1; R and R' are cyano, -COOR₆, etc.]; the other is aminoalkyl, etc.).

EXAMPLE: Sodium N-[1,2-di(sodium oxycarbonyl)ethyl] ethylenebisdithiocarbamate.

USE: An exterminator agent against injurious organisms useful for agricultural and horticultural (germicides and acaricides) and industrial uses (molds in coating films or contamination by microorganisms).

PROCESS: A compound of formula III (R_q is H or dithiocarbonic acid) is reacted with carbon disulfide in the presence of a free base, and the resultant product is then subjected to the double decomposition with a bi- or multivalent water-soluble metallic salt to afford the compound of formula I.



⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-116043

⑫ Int. Cl.³
C 07 C 135/00
C 07 H 13/06
// A 61 K 31/17
31/70

識別記号
ADV
ADV

庁内整理番号
7162-4H
7252-4C
6408-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)7月19日
発明の数 4
審査請求 未請求

(全13頁)

⑭ 新ニトロソウレア誘導体及びその製造法

⑮ 特 願 昭56-2135

⑯ 出 願 昭56(1981)1月12日

⑰ 発明者 須綱哲夫

武藏野市中町3丁目5番8号

⑱ 出願人 須綱哲夫

武藏野市中町3丁目5番8号

⑲ 代理人 弁理士 八木田茂 外2名

明細書

1. 発明の名称

新ニトロソウレア誘導体及びその製造法

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I) :



(式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なるてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表わし；R⁴はアミノ酸のクリシン部分を除いた残基を表わし；Xは複素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす)で表わされるニトロソウレア誘導体。

2. 一般式(II) :



(式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なるてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表

アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表わし；R³はアミノ酸のクリシン部分を除いた残基を表わす)で表わされる化合物にp-ニトロフェニル-N-(2-ハロエチル)-N-ニトロソカルバメートを反応させることを特徴とする一般式(II) :



(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意義を有し、Xは複素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす)で表わされるニトロソウレア誘導体の製造法。

3. 一般式(III) :



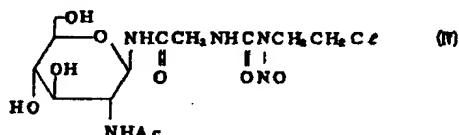
(式中、R¹、R²及びR³は同一でも異なるてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表

詳しく述べれば、本発明は、下記の一般式(I)：



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び X は前記と同じ意義を有する）で表わされるニトロソウレア誘導体の製造法。

4. 一般式例：



（式中、 Ac はアルカノイル基を表わす）で表わされるニトロソウレア誘導体。

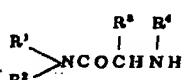
5. 発明の詳細な説明

本発明は良好な制癌活性を有する新規なニトロソウレア誘導体及びその製造法に関する。さらに

5

であり、アルカノイル基の例はアルキル基部分に1～4個の炭素原子を含む低級アルカノイル基、特にアセチル基であり、複素環基の代表的な例はフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、アクリジニル基等である。

一般式(I)で表わされる本発明のニトロソウレア誘導体の製造法としては2つの方法がある。第一の方法は次の一般式(III)：



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記と同じ意義を有する）で表わされる化合物を適当な溶媒（たとえばテトラヒドロフラン）中で p -ニトロフェニル-N-(2-ハロエチル)-N-ニトロソカルバートと0℃から50℃までの範囲の温度で反応させて一般式(I)で表わされる化合物を得る方法である。

第二の方法は次の一般式(IV)：

（式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は同一でも異なつてもよくかつそれぞれ水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルカノイル基又は複素環基を表わし； R^4 はアミノ酸のグリシン部分を含むた残基を表わし； X は塩素、フッ素及び臭素から選ばれた元素を表わす）で表わされるニトロソウレア誘導体を提供するものである。

一般式(II)において、 R^1 、 R^2 及び R^3 がアルキル基を表わす場合、その代表的な例はメチル、エチル、プロピル、ブチル基のごとき炭素数1～4個の低級アルキル基であり、アリール基の代表的な例はフェニル基及び低級アルキル（特にメチル）、低級アルコキシ（特にメトキシ）又はハロゲン（特に塩素）で置換されたフェニル基であり、アラルキル基の例はアルキル基部分に1～4個の炭素原子を含むアラルキル基、特にフェニルアルキル基

4



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び X は前記と同じ意義を有する）で表わされる化合物と亜硝酸ナトリウム、三酸化窒素、四酸化窒素、ニトロシルクロリド等慣用のニトロソ化剤とを適当な溶媒中で反応させて一般式(I)で表わされる化合物を得る方法である。溶媒としてはたとえばギ酸、酢酸等の有機溶媒が適当であり、適度範囲は0～80℃がよい。

いずれの方法においても、かくして生成した目的化合物(I)は反応液から容易に分離することができ、さらにイオン交換樹脂処理、カラムクロマトグラフィー、有機溶剤による再結晶などの既知の精製操作によつて精製することができる。

さらに本発明は、一般式(IV)：

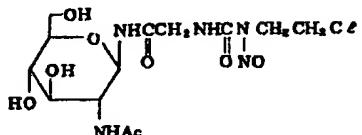
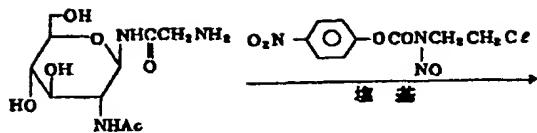
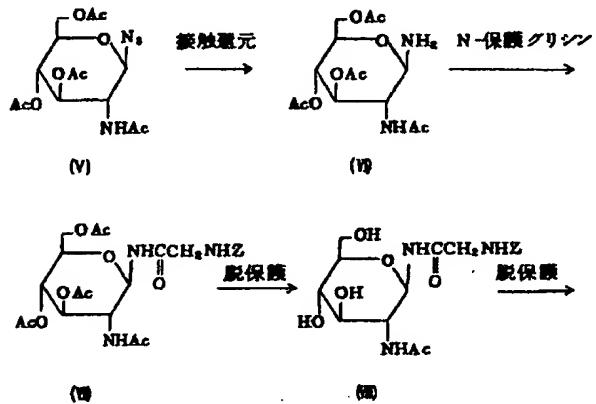


5

6

(式中、Ac はアルカノイル基を表わす)で表わされる良好な創癌活性を有する新規ニトロソ脲素誘導体を提供するものである。一般式例中、Ac の代表的な例はアルキル基部分に 1~4 個の炭素原子を含むアルカノイル基、特にアセチル基である。

一般式のニトロソ尿素導体は式(1)のアジド体から下記の工程に従つて製造される。



(株) 三重ベンジカルキシカルボニル基

アシド体 (IV) のアミノ体 (I) への接触還元は常法により、たとえばメタノール中、ラボーニツケル触媒の存在下に行なわれる。ついで N - 保護グリシンによるペプチド化反応は、好ましくは N - 保護グリシンを適当な溶剤中でたとえばジクロヘキシルカルボジイミド (DCC) の存在下で N - ヒドロキシコハク酸イミドと反応させて活性エステルとし、これをアミノ体 (I) と適当な溶剤 (たとえば

8

操作によって精製することができる。

次に本発明によつて得られた1種の化合物の抗
白血病作用につき実験を行なつたのでその結果を
次に掲げる。

供試動物: BDF₁ マウス(約7週令、体重22±1g、1群オス5匹)

実験腫瘍：ロイケミア L1210 (Leukemia L1210) 腫胞 1×10^6 /マウスを腹腔内に移植

実験方法：供試薬剤を生理食塩液に溶解し、各濃度の溶液を細胞移植 24 時間後より腹腔内 1 日 1 回、3 日間連続投与し、平均生存日数、延命率から効果を判定した。

ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ジオキサン)中で塩基(たとえばトリエチルアミン、N,N-ジメチルアミン、モノエチルアミン)の存在下で0°~50°Cの温度で反応させて式側の化合物を得る。化合物側のOH基の脱保護は常法により、たとえば適当な溶剤中でナトリウムメトキシドと反応させることにより行なわれる。かくして得られる化合物側のN-保護基Z(ベンジルオキシカルボニル基)の脱離は常法により、たとえばパラジウム黒を用いる接触還元により好都合に行なわれ化合物側を与える。最終のペプチド化工程は化合物側を塩基(たとえばトリエチルアミン)の存在下、適当な溶剤(たとえばテトラヒドロフラン)中でD-ニトロフェニル-N-(2-クロルエチル)-N-ニトロソカルバメートと0°~50°Cで反応させることにより達成されて目的とする式側のニトロソウレア誘導体を生成する。この生成物は反応液から容易に分離することができ、さらにイオン交換樹脂処理、カラムクロマトグラフィー、有機溶剤による再結晶などの既知の精製

5.補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

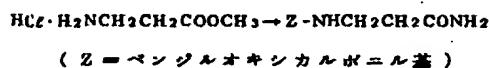
6.補正の内容

(1) 明細書：第17頁第10行のつぎに下記を加入する。

「実施例4

N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - β - アラニンアミドの製造

(1) N - ベンジルオキシカルボニル - β - アラニンアミド



β - アラニンメチルエスチル塩酸塩 1.00 g (7.16 ミリモル) を水 3.5 mL に溶解し、クロロホルム 4.0 mL、塩化ベンジルオキシカルボニルのトルエン溶液 (3.3 mL) 4.5 mL を加え、氷冷強攪拌下、2 N 塩酸ナトリ

2

収量 1.289 g

収率 81.0 %

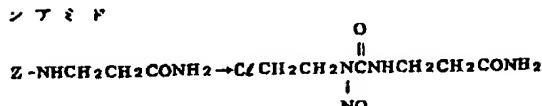
m.p. 164 ~ 165 °C

元素分析: C₁₁H₁₄N₂O₃、分子量 222.238 として

計算値: C: 59.45, H: 6.35, N: 12.61 %

実測値: C: 59.67, H: 6.41, N: 12.44 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - β - アラニンアミド



工程(1)で得た化合物 300 mg (1.35 mmol) をメチルセロソルブ 1.0 mL に溶解し、Pd 黒 30 mg を加え、水素初圧 5.0 psi にて一夜接触還元した。

触媒を伊去の後、伊液を減圧濃縮してオイル状残渣を得た。これをメタノール 3 mL にて溶解し、トリエチルアミン 6.8 mL を加え過光攪拌下、これにテトラヒドロフラン

特開昭57-116043 (6)

ウム水溶液 1.6.5 mL を滴下した。そのまま 30 分間、その後室温にて 30 分間反応させた。

クロロホルム層を分離後、水層をクロロホルム 1.0 mL × 2 で洗浄、クロロホルム層を合せて芒硝乾燥した。芒硝を除き、充分減圧乾燥してメチル N - ベンジルオキシカルボニル - β - アラニネートをオイル状残渣として得た。この残渣に 0°C でアンモニアガスを飽和したメタノール 2.0 mL を加えて溶解し、密栓をして室温にて 5 日間放置した。

TLC [展開系: ベンゼン : エタノール = 9 : 1 (v/v)] において RF 0.48 のメチル N - ベンジルオキシカルボニル - β - アラニネートが消滅し、RF 0.14 が主生成物、RF 0.35 に若干の副生成物を確認した。

析出している小柱状晶を伊取して、標題の化合物を 795 mg 得た。伊液を減圧後冷蔵し、二次晶として 494 mg を得た。

3

5 mL に溶解した p - ニトロフェニル - N - (2 - クロルエチル) - N - ニトロソカルバモート 443 mg (1.2 倍モル) を約 5 分間かけて滴下し、さらに 6.0 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)] において、RF 0.40 が UV 吸収のあるほとんどの单一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮し、淡黄色オイル状残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにて精製した [ワコーゲル C - 300 15 g; 展開系: クロロホルム / エタノール = 8/1 (v/v)]。主生成物にあたるフラクションを集め、減圧濃縮して淡黄色オイル状残渣を得た。これをエーテルから結晶化して標題の化合物 176 mg を得た。

収率 58.6 %

m.p. 95 ~ 97 °C 沸泡溶融

元素分析: C₁₁H₁₄N₂O₃Cl、分子量 222.637 として

計算値: C: 32.37, H: 4.98, N: 25.17.

4

C₂: 15.93 %

実測値: C: 32.14, H: 4.96, N: 24.95.

C₂: 16.07 %

実験例 5

N - [N' - (2 - クロルエチル)

- N' - ニトロソカルバモイル] -

アミノ酸アミドの製造

(1) N - ベンジルオキシカルボニル - α -
アミノ酸アミド

HC₂ - H₂NCH₂CH₂CH₂COOCH₃ → Z - NHCH₂CH₂CH₂CONH₂

アミノ酸メチルエスチル塩酸塩
1.5 g (9.76 ミリモル) を前実験例と同様にベンジルオキシカルボニル化してメチル N - ベンジルオキシカルボニル - α -
アミノブチレートをオイル状残渣として得た。

この残渣を 0 °C でアンモニアガスを飽和したメタノール 30 mL を加え溶解し、密栓

6

工程(1)で得た化合物 300 mg (1.27 ミリモル) をメチルセロソルブ (10 mL) に溶解し、Pd - 黒 3.0 g を加え、水素初圧 5.0 psi を一夜接触還元した。

触媒を伊去の後、伊液を減圧濃縮してオイル状残渣を得た。これをメタノール 3 mL で溶解し、トリエチルアミン 6.4 mL (0.5 倍モル) を加え、遮光搅拌下、テトラヒドロフラン 5 mL で溶解した D - ニトロフェニル - N - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバメート 417 mg (1.2 倍モル) を約 5 分間かけて滴下し、さらに 60 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)] において RF 0.39 に UV 吸取のあるほどんど单一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して淡黄色オイル状残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した [ワコーレル C -

特開昭 57-116043 (7)

をして室温で 5 日間放置した。

TLC [展開系: ベンゼン / エタノール = 9/1 (v/v)] において RF 0.50 のメチル N - ベンジルオキシカルボニル - α - アミノブチレートが消失し、RF 0.12 に主生成物 RF 0.39 に若干の副生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して白色結晶状残渣を得、メタノール少量を加えて伊別し、標題化合物 143 g を得た。

収率 62.9 %

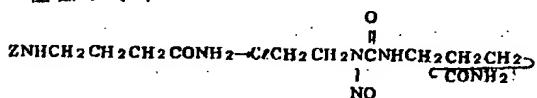
m.p. 128 ~ 130 °C

元素分析: C₁₂H₁₆N₂O₃ 分子量 236.264 として

計算値: C: 61.00, H: 6.83, N: 11.86 %

実測値: C: 61.43, H: 7.10, N: 11.73 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - α - アミノ酸アミド



7

300.15 g: 展開系: クロロホルム / エタノール = 8/1 (v/v)]。主生成物にあたるフラクションを集めて減圧濃縮し、淡黄色結晶状残渣を得た。これをエーテルにて洗浄して標題化合物 190 g を得た。

収率 63.2 %

m.p. 102 ~ 103.5 °C 発泡溶融

元素分析: C₇H₁₃N₂O₃C₂ 分子量 236.663 として

計算値: C: 35.52, H: 5.54, N: 23.68.

C₂: 14.98 %

実測値: C: 35.83, H: 5.58, N: 23.82,

C₂: 14.65 %

実験例 6

N - [N' - (2 - クロルエチル)

- N' - ニトロソカルバモイル] -

L - フエニルアラニンアミドの製

造

(1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - フエニルアラニンアミド

8

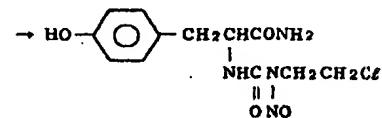
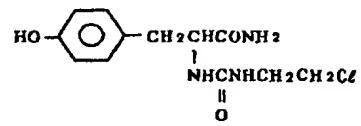
9

特開昭57-116043 (9)

実測値: C: 50.18, H: 5.66, N: 14.47.

Cl: 12.10 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - テロシンアミド



工程(1)で得た化合物 200 mg (0.64 ミリモル) を 99% オキ酸 1.5 mL に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 4.86 mg (1.1 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた (かなり赤褐色に着色した)。

15

元素分析: C₁₂H₁₆N₄O₄Cl, 分子量 314.729 と

して

計算値: C: 45.79, H: 4.80, N: 17.80.

Cl: 11.27 %

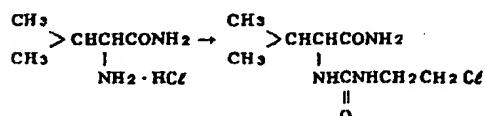
実測値: C: 45.53, H: 4.99, N: 17.57.

Cl: 11.45 %

実験例 8

N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - パリンアミドの製造

(1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - パリンアミド



L - パリンアミド塩酸塩 (シグマ社製) 200 mg (1.31 ミリモル) をメタノール 6 mL に溶解し、IRA 400 (OH⁻) 樹脂 (メタノ

溶解し、室温攪拌下、2 - クロルエチルアミド 0.22 mL を滴下した。数分後白色結晶が析出した。20分後、上澄のTLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)] は RF 0.09 の原料の消失及び RF 0.24 の单一の生成物を示した。

析出した白色固体を沪別し、熱メタノールで洗浄して標題化合物を一次晶として 296 mg 得た。さらに沪液を減圧濃縮し得た白色固体を熱メタノールで洗浄して二次晶として 252 mg を得た。

収量 548 mg

收率 36.4 %

m.p. 187 ~ 189 °C (分解)

旋光度 [α]_D²² = + 0.4 ° (c 0.5, DMF)

元素分析: C₁₂H₁₆N₄O₄Cl, 分子量 285.729 と

して

計算値: C: 50.44, H: 5.64, N: 14.71.

Cl: 12.41 %

14

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)] において RF 0.24 の原料が消失し、RF 0.48 IC UV 吸収のある主生成物を、RF 0.68 IC UV 吸収のある若干の副生成物を確認した。

反応液に IR - 120 (H⁺) 樹脂 (メタノールに懸濁) 2 mL を加え、20分間攪拌した。樹脂を沪去後、沪液を 30 °C 以下で減圧濃縮して濃赤褐色のオイル状残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した (ワコーゲル C - 300 10 g; 展開系: クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v))。主生成物にあたるフラクションを集めて減圧濃縮し、エタノール共沸することにより結晶状残渣を得た。これをイソプロピルエーテルにて洗浄して標題化合物を 113 mg 得た。

收率 51.3 %

m.p. 135.5 ~ 137 °C (発泡着色)

旋光度 [α]_D²² = - 30.4 ° (c 0.5 DMF)

16

ールに懸濁) 4 mLを加え、20分間攪拌して脱HClした。

樹脂を沪去後、沪液を約2 mLに減圧濃縮し、これに2-クロルエチルイソシアネット0.16 mL (1.5倍モル) を滴下した。

数分後白色結晶が析出した。20分後、TLC [展開系:クロロホルム/メタノール=5/1 (v/v)]にて、RF 0.36の原料が消失し、RF 0.74に单一生成物を確認した。

析出している結晶を沪別し、メタノールで洗浄して標題化合物を一次晶として135 mg得た。さらに沪液を減圧濃縮して白色結晶を得、これをメタノールから再結晶して別量の目的生成物114 mgを得た。

収量 249 mg

収率 85.7 %

m.p. 197 ~ 199 °C

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = +48.9^\circ$ (c 0.45, DMF)

元素分析: $C_8H_{16}N_3O_2Cl$ 、分子量221.689として

18

スポットを確認した。

反応液にIR-120 (H^+)樹脂4 mL (メタノールに懸濁) を加え、20分間攪拌した。樹脂を沪去後、沪液を30 °C以下で減圧濃縮して淡黄色結晶状残渣を得た。これをエーテルにて洗浄して標題化合物を181 mg得た。

収率 80.0 %

m.p. 115 ~ 117 °C (発泡浴融)

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = +60.7^\circ$ (c 0.6, DMF)

元素分析: $C_8H_{16}N_4O_3Cl$ 、分子量250.689として

計算値: C:38.33, H:6.83, N:22.35.

Cd: 14.14 %

実測値: C:38.26, H:6.55, N:22.53.

Cd: 14.35 %

実験例 9

N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - D L - ロイシンアミドの製造

特開昭57-116043 (10)

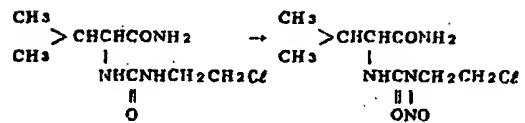
計算値: C:43.34, H:7.28, N:18.96.

Cd: 15.99 %

実測値: C:43.29, H:7.15, N:18.75.

Cd: 16.15 %

(2) $N - [N' - (2 - \text{クロルエチル}) - N' - \text{ニトロソカルバモイル}] - \text{L - パリソアミド}$

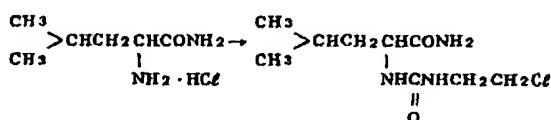


上程(1)で得た化合物200 mg (0.90ミリモル)を99%ホルム酸1.5 mLに溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム93 mg (1.5倍モル)を約5分間かけて加え、そのまま30分間反応させた。

TLC [展開系:クロロホルム/メタノール=9/1 (v/v)]においてRF 0.27の原料が消失し、RF 0.50にUV吸収のある单一

19

(1) $N - [N' - (2 - \text{クロルエチル}) \text{カルバモイル}] - \text{D L - ロイシンアミド}$



D L - ロイシンアミド塩酸塩(シグマ社製)200 mg (1.20ミリモル)をメタノール6 mLに溶解し、IRA-400 (OH^-)樹脂(メタノールに懸濁)3.6 mLを加え、20分間攪拌して脱HClした。

樹脂を沪去後、沪液を約2 mLに減圧濃縮した。これに室温攪拌下、2-クロルエチルイソシアネット0.15 mL (1.5倍モル)を滴下し、20分間反応させた。

TLC [展開系:クロロホルム/メタノール=5/1 (v/v)]においてRF 0.25の原料が消失し、RF 0.57に单一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して得た白色結晶状残

20

21

藻をエタノールから再結晶して標題化合物を一次晶として 196 %、二次晶として 93 % 得た。

収量 229 g

収率 80.9 %

m.p. 156 ~ 158 °C

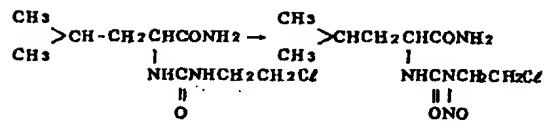
元素分析: C₉H₁₆N₄O₂Cl₂、分子量 235.715 として
計算値: C: 45.86, H: 7.70, N: 17.83.

C_{Cl}: 15.04 %

実測値: C: 46.05, H: 7.67, N: 17.56.

C_{Cl}: 15.28 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - エトロソカルバモイル] - DL - ロイシンアミド



工程(1)で得た化合物 400 mg (1.70 ミリモル)

22

計算値: C: 40.83, H: 6.47, N: 21.17.

C_{Cl}: 13.39 %

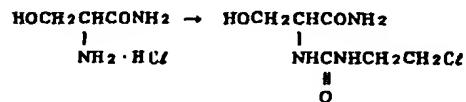
実測値: C: 40.60, H: 6.43, N: 20.98.

C_{Cl}: 13.20 %

実施例 10

N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - エトロソカルバモイル] - L - セリンアミドの製造

(1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - セリンアミド



L - セリンアミド塩酸塩(シグマ社製)
300 mg (2.13 ミリモル) をメタノール 20
ml に溶解し、IBA - 400 (OH⁻) (メタノール
に懸濁) 6.4 ml を加え、20 分間攪拌して
脱 HCl した。

24

-349-

特開昭57-116043 (11)

モル) を 9.9 ml や懸 2.5 ml に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 129 mg (1.1 倍モル) を、約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 9/1 (v/v)] において RF 0.23 の原料が消失し、RF 0.49 に UV 吸収のある主生成物、RF 0.38 に若干の副生成物を確認した。

反応液に IR - 120 (H⁺) 樹脂 (メタノールに懸濁) 6 ml を加え、20 分間攪拌した。樹脂を伊去後、伊液を 30 °C 以下で減圧濃縮して淡黄色オイル状残渣を得た。これをデシケータ中に数日放置して完全に結晶化させ、これをイソプロピルエーテルにて洗浄して標題化合物を 298 mg 得た。(二度目以降は粗品収量により結晶を得られる。)

収率 66.3 %

m.p. 82 ~ 84 °C

元素分析: C₉H₁₇N₄O₃Cl₂、分子量 264.715 として

25

樹脂を伊去後、伊液を約 5 ml に減圧濃縮し、これに重酒後、2 - クロルエチルイソシアネート 0.21 ml (1.2 倍モル) を滴下して 20 分間反応させた。

TLC [展開系: クロロホルム / メタノール = 4/1 (v/v)] において RF 0.1 の原料が消失し、RF 0.33 に单一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して得た白色結晶状残渣を熱イソプロピルアルコールにて洗浄して標題化合物を 338 mg 得た。

収率 75.6 %

m.p. 131 ~ 132 °C

旋光度 [α]_D²² = + 35.7 ° (c 0.6, メタノール)

元素分析: C₉H₁₇N₄O₃Cl₂、分子量 290.637 として

計算値: C: 34.37, H: 5.77, N: 20.05.

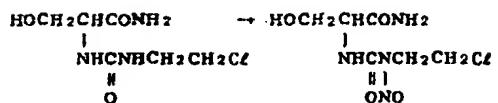
C_{Cl}: 16.91 %

実測値: C: 34.14, H: 5.76, N: 19.80.

C_{Cl}: 17.13 %

25

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - セリンアミド

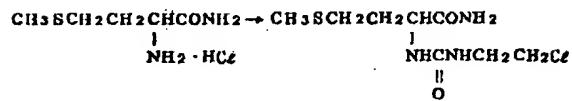


工程(1)で得た化合物 200 mg (0.954 ミリモル) を 99% ガラス 1.5 mL に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 7.2 mg (1.1 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた。

TLC [展開系：クロロホルム / メタノール = 7/1 (v/v)] において RF 0.15 の原料が消失し、RF 0.35 に UV 吸収のある单一生成物を確認した。

反応液に IR - 120 (H⁺) 樹脂 (メタノールに懸濁) 3 mL を加え、20 分間攪拌した。樹脂を沪去後、反応液を 30 °C にて減圧濃縮し、クロロホルム / メタノール = 9/1

26



L - メチオニンアミド塩酸塩 (シグマ社製) 200 mg (1.08 ミリモル) をメタノール 6 mL に溶解し、IR - 400 (OH⁻) (メタノールに懸濁) 3.2 mL を加え、20 分間攪拌して脱 HC₂ した。

樹脂を沪去後、沪液を約 3 mL にて減圧濃縮した。これに塩酸を約 3 mL にて加え、2 - クロルエチルイソシアネート 0.11 mL (1.2 倍モル) を滴下し、20 分間反応させた。

TLC [展開系：クロロホルム / メタノール = 5/1 (v/v)] において RF 0.26 の原料が消失し、RF 0.58 に单一の生成物を確認した。

反応液を減圧濃縮して得た白色結晶状残渣をエタノールから再結晶して一次品として 198 mg、二次品として 39 mg の標題化合物を得た。

特開昭 57-116043 (12)

(v/v) 混合溶媒を加えて共沸することにより淡黄色の結晶性残渣を得た。これを酢酸エチルにて洗浄して標題化合物を 151 mg 得た。

収率 66.3 %

m.p. 117 ~ 120 °C (分解)

旋光度 [α]_D²¹ + 57.6 ° (c 0.7, メタノール)

元素分析： C₆H₁₁N₄O₄Cl, 分子量 238.637 として

計算値： C: 30.20, H: 4.65, N: 23.48,

Cl: 14.86 %

実測値： C: 30.43, H: 4.80, N: 23.25,

Cl: 15.05 %

実施例 11

N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - メチオニンアミドの製造

(1) N - [N' - (2 - クロルエチル) カルバモイル] - L - メチオニンアミド

27

収量 237 mg

収率 86.2 %

m.p. 150 ~ 151 °C

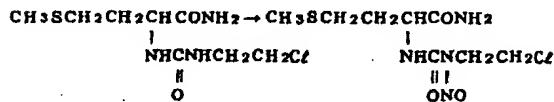
旋光度 [α]_D²² + 5.2 ° (c 0.42, メタノール)

元素分析： C₆H₁₄N₃O₂Cl₂, 分子量 253.749 として

計算値： C: 37.86, H: 6.36, N: 16.56 %

実測値： C: 37.71, H: 6.18, N: 16.33 %

(2) N - [N' - (2 - クロルエチル) - N' - ニトロソカルバモイル] - L - メチオニンアミド



工程(1)で得た化合物 700 mg (2.76 ミリモル) を 99% ガラス 6 mL に溶解し、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 210 mg (1.1 倍モル) を約 5 分間かけて加え、そのまま 30 分間反応させた。

TLC [展開系：クロロホルム / メタノール = 5/1 (v/v)] において RF 0.26 の原料が消失し、RF 0.58 に单一の生成物を確認した。

28

—350—

29

ル = 9/1 (v/v))において RF 0.33 の原料が消失し、RF 0.65 に UV 吸収のある主生成物、RF 0.51 に若干の副生成物を確認した。

反応液(若干褐色に着色)に IR - 120 (H⁺) 樹脂(メタノールに懸濁)9 gを加え、20分間攪拌した。樹脂を伊去後、反応液を30℃以下にて減圧濃縮し、メタノール/イソプロピルエーテル混合溶媒を加え共沸することにより結晶性残渣を得、これをエーテルにて充分に洗浄して標題化合物を555mg得た。

収率 71.2%

m.p. 95 ~ 97℃(発泡)

旋光度 $[\alpha]_D^{22} = +18.7^\circ$ (c 0.45, DMF)

元素分析: C₈H₁₆N₄O₃S. 分子量282.749と
して

計算値: C:33.98, H:5.35, N:19.82%

実測値: C:34.27, H:5.40, N:19.63%